

**Fast buccal tablet.****Publication number:** JP4502318 (T)**Publication date:** 1992-04-23**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

**- international:** **A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; (IPC1-7): A61K9/20; A61K31/135; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K37/02; A61K45/00; A61K47/26**

**- European:** A61K9/00M18B

**Application number:** JP19890501287 19891128**Priority number(s):** US19880278099 19881130**Also published as:**

 EP0371466 (A1)  
 ZA8909070 (A)  
 US5073374 (A)  
 WO9006136 (A1)  
 NZ231570 (A)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 4502318 (T)

Abstract of corresponding document: **EP 0371466 (A1)**

A fast dissolving buccal tablet for administering a medicament includes the active ingredient, a lubricant and a water soluble sugar, such as sorbitol, combined such that the buccal tablet dissolves in about one minute.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑪ 公表特許公報(A)

平4-502318

⑬ 公表 平成4年(1992)4月23日

⑭ Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	審査請求	未請求	部門(区分)
A 61 K 9/20	U	7624-4C	予備審査請求	有	3(2)
31/135		8413-4C			
31/275		8413-4C※			

(全 4 頁)

⑮ 発明の名称 速効性パツカル錠

⑯ 特 願 平2-501287  
⑰ 出 願 平1(1989)11月28日

⑱ 翻訳文提出日 平3(1991)5月30日  
⑲ 国際出願 PCT/US89/05260  
⑳ 国際公開番号 WO90/06136  
㉑ 国際公開日 平2(1990)6月14日

優先権主張 ㉒ 1988年11月30日 ㉓ 米国(US) ㉔ 278,099

⑳ 発 明 者 マツカーティ, ジョン・エイ アメリカ合衆国フロリダ州33161, ビスケイン, ハンドレッドトウ  
エンティファースト・ストリート 630 ノース・イースト  
㉑ 出 願 人 シエリング・コーポレーション アメリカ合衆国ニュージャージー州07033, ケニルワース, ギヤロ  
ツピング・ヒル・ロード 2000

㉒ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外6名

㉓ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BB, BE(広域特許), BF(広域特許), BG, BJ(広域特許), BR, CF(広域特許), CG(広域特許), CH(広域特許), CM(広域特許), DE(広域特許), DK, ES(広域特許), FI, FR(広域特許), GA(広域特許), GB(広域特許), HU, IT(広域特許), JP, KP, KR, LK, LU(広域特許), MC, MG, ML(広域特許), MR(広域特許), MW, NL(広域特許), NO, RO, SD, SE(広域特許), SN(広域特許), SU, TD(広域特許), TG(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 水溶性賦形剤を含む医薬用パツカル錠。
2. パツカル錠の該水溶性賦形剤がソルビトールである請求項1記載の医薬用パツカル錠。
3. 医薬上許容しうる潤滑剤をさらに含む、請求項1若しくは2のいずれかに記載の医薬用パツカル錠。
4. 該潤滑剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムから選択される、請求項3記載の医薬用パツカル錠。
5. 該潤滑剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項1、2若しくは4のいずれかに記載の医薬用パツカル錠。
6. 活性成分としてさらにエストロゲン、プロゲステロン、甲状腺ホルモン、鎮痛剤、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソスチグミン、スコポラミン、ペラバミール若しくはガロバミールを含む、請求項1、2若しくは4記載の医薬用パツカル錠。
7. 活性成分と水溶性賦形剤を混合することを含む、医薬用パツカル錠の製造方法。
8. 該水溶性賦形剤がソルビトールである、請求項7記載の方法。
9. 医薬上許容しうる潤滑剤をさらに混合することを含む、請求項7若しくは8のいずれかに記載の方法。
10. 医薬上許容しうる該潤滑剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムである、請求項9記載の方法。
11. 該活性成分がエストロゲン、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソスチグミン、スコポラミン、ペラバミール若しくはガロバミールである、請求項7、8若しくは10のいずれかに記載の方法。
12. 実質的に上に述べられている医薬用パツカル組成物。
13. 実質的に上に述べられている医薬用パツカル組成物を製造する方法。

明 細 書

速効性パツカル錠

発明の概要

本発明は、ソルビトールを必須成分とする賦形剤及び潤滑剤と組み合わせ、有効量の活性成分を含むパツカル錠に関する。本錠剤は、予期せぬような非常に迅速な薬性放出をもたらす、活性成分の非経口投与に匹敵する血中濃度を与える。

発明の背景

本出願は、活性成分のパツカル投与用の錠剤に関する。他の非経口(経口投与)方式による投与で低いバイオアベイラビリティしか示さない活性成分については(投与対象者の腸内の蠕動の中への)パツカル投与は特に有用である。このアベイラビリティの低さは、腸管を通過する際の溶解度の低さや酵素による分解あるいは酸による分解、若しくは胃腸管から吸収された後の肝臓による初期通過分解が原因と考えることができる。このような薬物の例には、エストロゲン、例えばエストラジオール並びにその塩、及びそのバレレート、シビオネート若しくはプロピオネートの形の誘導体、プロゲステロン及び関連化合物等のプロゲステロン、アンドロゲン及び蛋白同化ステロイド等のステロイド類；プロプラノール；甲状腺ホルモン；モルヒネ及びモルヒネ誘導体、フェンタニル及びスルフェンタニル等の鎮痛剤；エルゴタミン誘導体(片頭痛治療用)；プロモクリプチン(パーキンソン病治療用)；インシュリン及びACTH等のpH感受性ペプチド及び小分子量蛋白；フィソスチグミン；スコポラミン；ペラバミール；及びガロバミールがある。良好な経口バイオアベイラビリティを持つ化合物をパツカル投与することも可能であるが、通常そのような薬物は非常に早い血中濃度ピークをもたらす。濃度はその後ゆっくりと低下する。これは体内におけるエストラジオールの自然な発現をなぞるものであり、それゆえに比較的一定な血中レベルをもたらす経口投与よりも改善されている。エストラジオール等のエストロゲンの経口投与は、活

性成分が胃腸管から吸収された後直ちに肝臓中で分解されるために実用的ではない。

殆どのパッカル錠方は、活性成分を持続的に放出させ、それにより投薬形態の崩壊による活性成分の飲み下しを防ぐように設計されている。他のパッカル錠方には、パッカル錠の崩壊を早めるように崩壊剤を使用するものがある。そのような崩壊剤には、コーンブラム及びストローバック (Kornblum and Stoopsak)、ジャーナルオブファーマシューティカルサイエンス (J. Pharm. Sciences)、62巻、第43-49頁、1973年；米国特許第 1,380,171号；カーン及びブルーク (Khan and Rooke)、マニファクチャリングケミストアンドエアゾールニュース (Mfg. Chemist & Aerosol News)、1976年1月；及びカーン及びブルーク (Khan and Rooke)、ジャーナルオブファーマシューティクスアンドファーマコロジー (J. Pharm. Pharmac.)、28巻、第 633-636頁、1976年に開示されているように、ポリビニルポリピロリドン、デンプン、アルギン酸、ホルムアルデヒド、カルボキシメチルセルロースカルシウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムがある。

本出願人は、活性成分をパッカル錠路を通じて予期せぬほど迅速に放出する速効性パッカル錠方を発見した。パッカル錠方からのこのような迅速な放出は、血中レベルの急速な上昇をなし述げるための大用量の放出に役立つ。さらに予期せぬことに、該パッカル錠からの薬物の迅速な放出は、他のパッカル錠において患者が投薬形態のまま飲み下すのを防ぐために必要な接着剤を不必要にする。そのような接着剤含有性パッカル錠は、例えば、米国特許第 4,755,386号、米国特許第 4,058,685号、米国特許第 4,202,299号、及び米国特許第 4,226,848号に開示されている。

#### 発明の詳細な説明

本急速溶解性パッカル錠方は以下の3成分を必須成分として含むことができる：パッカル吸収可能な活性成分（薬）、医薬上許容しうる潤滑剤、及び直接圧縮可能な可溶性錠剤用賦形剤。

該可溶性賦形剤は通常、スクロース若しくはラクトース等の糖である。好ましい糖はソルビトール、特に約90ないし99パーセントの範囲の量のソルビトール N

.F. 及び/又はスプレードライドソルビトールである。該可溶性賦形剤には、融水性活性用のビヒクルも含まれる。このようなビヒクルには蜜蝋付近で融解する固体及び界面活性剤がある。この考え方は、界面活性剤中のミセル可溶性により、あるいは該可溶性薬物をその中に含んだ、体温付近で液化する固体を有することにより、若しくはそのような界面活性剤及び固体を組み合わせて用いることにより、不溶性薬物の溶解性を改善するためにこれらのビヒクルを用いるというものである。適当な界面活性剤にはブルコニック、トワイニン、ラウリル硫酸ナトリウム等があり、適当な液化固体には種々のポリエチレングリコール、低融点グリセリド（好ましくは約25ないし45℃の融点を持つ）及び種々の高度基剤があり、これらは当業者に周知である。

本速効性パッカル錠方に使用される潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウム等の通常のいずれの潤滑剤でもよい。一般に、該潤滑剤は水溶性であることが望ましい。そこで、好ましい潤滑剤は約1ないし3パーセントの範囲の量のドデシル硫酸ナトリウムである。

本発明において有用な活性成分としては発明の背景で述べたものがある。含有量は、所定の治療に対して求められる用量に応じて異なってよい。活性成分としてエストラジオールを用いる場合は、1錠当たり約50マイクログラムないし約2ミリグラムの範囲の量で用いる。

本発明の錠方は、単に成分を混合して混合し、該混合物を必要量ずつ錠剤形態に圧縮することにより製造することができる。望ましい最終的錠剤は約4分の1インチ (0.635 cm) の直径と約0.05インチ (0.127 cm) の厚みを持ち、投与時には約30秒ないし約5分、好ましくは約1分以内に崩壊するようのものである。

本発明を、以下の非限定例により具体的に説明する。

#### 実施例1

以下の成分を増強バー付V型ブレンダーを用いて混合し、約5ないし10分間混合する。

重量%	成分	量
0.2	エストラジオール, USP	2.0 g
98.8	ソルビトール N.F.	988.0 g
1.0	ドデシル硫酸ナトリウム	10.0 g
100.00		

97.5	0.5	2.0
96.5	0.5	3.0

#### 実施例2

下記の表2に示す賦形剤を含有する錠方により、先の実施例中のソルビトール N.F. をスプレードライドソルビトールに代えて実施例1の方法を使用し、約1分以内に活性成分を放出するパッカル錠を製造する。

スプレードライド ソルビトール (g/g)	ステアリン酸 マグネシウム (g/g)	ドデシル硫酸 ナトリウム (g/g)
96.8	0.2	3.0
97.5	0.5	2.0

約1000 PSIの圧縮圧を用いて、約0.05 g/錠の重量の錠剤を製造する。本バッチから約20,000錠が得られ、これらは投与時には約1分以内に崩壊する。該錠剤の直径は約1/4 インチである。

#### 実施例2

先の実施例1に述べた方法を用いて、下記の表1に記載する賦形剤を用いてパッカル錠を製造する。各打錠操作は、500、1000若しくは2000 psiの圧縮圧で適宜行う。インビトロ崩壊試験の結果では、各処方から約1分以内に溶解するパッカル錠が製造されることが示されている。下記のソルビトールの量は、活性成分が追加できるように減らされねばならない。例えば、エストラジオールの通常量は0.2重量%であるため、ソルビトールの量は0.2%減らされることになる。例えばスコポリン等の異なる活性成分を用いる場合、ソルビトールの含有量はそれに応じて減らされる。

ソルビトール N.F. (g/g)	ステアリン酸 マグネシウム (g/g)	ドデシル硫酸 ナトリウム (g/g)
98.0	0	2.0
97.0	0	3.0
98.8	0.2	1.0
97.8	0.2	2.0
96.8	0.2	3.0
88.5	0.5	1.0

上記の処方及び崩壊データに基づけば、ここに述べた速効性パッカル錠はパッカル吸収可能な活性成分を約1分以内にそのような治療に必要な量に対して放出するであろう。

ここに述べた発明に従って活性成分を投与するには、速効性パッカル錠を口腔内の頬の窪み中に入れて溶解させるだけでよい。薬物は溶解後、全身に放出される。

薬物のこのような迅速な放出は、作用の迅速な開始が求められる場合に特に重要である。例えば、乗り物酔いによる不快感を和らげるためのスコポリンの迅速な投与は好ましい適用の1つである。同様にエストラジオールの迅速な放出は、得られる薬物動態が自然に起こる女性ホルモンの放出と崩壊を模倣するという点において重要である。

本発明の詳細な説明及び幾つかの好ましい形態を上に示したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、むしろ以下の請求の範囲に定義される。

補正書の翻訳文提出書  
(特許法第184条の8)

平成 3年 5月 30日

特許庁長官 樋 松 敏 殿

1. 特許出願の表示

適

PCT/US89/05260

2. 発明の名称

速効性バツカル錠

3. 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国ニュージャージー州07033,  
ケニルワース、ギャロピング・ヒル・ロード 2000  
名 称 シェリング・コーポレーション

4. 代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 205区  
電 話 (3270) 6641-0646  
氏 名 (2770) 井理士 湯 浅 恭 三

5. 補正書の提出日

平成3年 2月28日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通



特表平4-502318 (3)

5. 該固形剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項4記載の医薬用バツカル錠。

6. 活性成分としてさらにエストロゲン、プロゲステロン、甲状腺ホルモン、鎮痛剤、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソスチグミン、スコポラミン、ペラバミール若しくはガロバミールを含む、請求項1記載の医薬用バツカル錠。

11. 該活性成分がエストロゲン、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソスチグミン、スコポラミン、ペラバミール若しくはガロバミールである、請求項7記載の方法。

国際調査報告

PCT/US 89/05260

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
According to International Patent Classification (IPC) in its last published form: Int.Cl. 5 A61K47/26; A61K9/20	
2. PHASES SEARCHED	
Classification System: International Classification of Patents in Medicine (ICPIM) Classification Symbols: Int.Cl. 5 A61K	
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Relevance to Claim No. 1
X	FR, A, 2175853 (PFIZER CORP.) 26 October 1973 see the whole document
A	GB, A, 2188843 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS LTD) 14 October 1987 see claims
A	WO, A, 8704342 (KEY PHARMACEUTICALS INC.) 10 July 1987 see claims & US, A, 4755386
4. CERTIFICATION	
Date of the Actual Completion of the International Search: 26 FEBRUARY 1990	
Date of Mailing of the International Search Report: 03 APR 1990	
International Searching Authority: EUROPEAN PATENT OFFICE	
Signature of Authorizing Officer: J. K. WILLIS	

国際調査報告

US 8905260  
SA 32907

This report contains the results of the search conducted by the International Searching Authority (ISA) in response to the international application filed in the International Patent Office (IPO) on 23/03/90. The International Patent Office (IPO) is not responsible for the accuracy of the information contained in this report.

Patent Document Number	Publication Date	Patent Family Number	Publication Date
FR-A-2175853	26-10-73	AU-A- 5286273 BE-A- 796360 DE-A- 2311552	05-09-74 06-09-73 13-09-73
GB-A-2188843	14-10-87	AU-A- 7141087 EP-A- 0245952 US-A- 4829056	15-10-87 19-11-87 09-05-89
WO-A-8704342	30-07-87	US-A- 4755386 AU-A- 6849887 EP-A- 0255827 JP-T- 63502167	05-07-88 14-08-87 17-02-88 24-08-88

第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>1</sup>

	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/40		7475-4C
31/46		7252-4C
31/48		7252-4C
31/495		7252-4C
31/565		7252-4C
31/57		7252-4C
37/02		8317-4C
45/00		8415-4C
47/26	B	7624-4C